

Nozokomiyal Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkeni Olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotiklere Direnç Durumu

The Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Antibiotic Resistance among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Responsible for Nosocomial Blood-Stream Infections

Cem ÇELİK¹, Mustafa Gökhan GÖZEL², Elif Bilge UYSAL³, Mustafa Zahir BAKICI³, Aynur ENGIN², Uğur TUTAR⁴

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sivas, Türkiye

⁴ Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretim sıklığı ve kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 2009-2012 yılları içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları incelenmiştir. Suşların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre otomatize sistem (BD, Phoenix, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen 321 *E. coli* ve 104 *K. pneumoniae* suşu incelenmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının %38.3'ünde, *K. pneumoniae* suşlarının ise %26.9'unda GSBL varlığı tespit edilmiştir. Karbapenemlere karşı suşların hiçbirisinde direnç saptanmamıştır. Amikasin bu suşlara karşı ikinci sırada en az direnç gelişen antibiyotik olarak görülmüştür. Nozokomiyal toplam 425 suşun 134'ü yoğun bakım ünitelerinden, 291'i ise diğer servislerden izole edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşların %56'sı *E. coli*, %44'ü ise *K. pneumoniae* olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *E. coli* suşlarının %57.3'ünde, *K. pneumoniae* suşlarının ise %30.5'inde GSBL varlığı tespit edilmiş, bu oran diğer servisler için sırasıyla %32.5 ve %22.2 olarak bulunmuştur.

Sonuç: *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarıyla yapılan çalışmalarda tüm dünyada artan direnç oranları bildirilmektedir. Bu durum ileriye dönük endişeleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle direnç gelişimiyle ilgili bilgiler sürekli güncellenmelidir. Çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin, ilgili bakterilere bağlı nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarıyla mücadelede kullanılarak başarılı ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasında ve bu mikroorganizmaların yayılımının önlenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Nozokomiyal infeksiyon, Antibiyotik direnci, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

SUMMARY

The Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Antibiotic Resistance among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Responsible for Nosocomial Blood-Stream Infections

Cem ÇELİK¹, Mustafa Gökhan GÖZEL², Elif Bilge UYSAL³, Mustafa Zahir BAKICI³, Aynur ENGIN², Uğur TUTAR⁴

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

³ Laboratory of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

⁴ Department of Nutrition and Dietetic, Faculty of Health Sciences, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

Introduction: This study aimed to identify the extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from nosocomial bloodstream infections as well as their resistance to the antibiotics used.

Materials and Methods: This study examined the *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from blood-stream infections at the Health Care and Research Hospital, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, between 2009 and 2012. Strain description and antimicrobial susceptibility tests were carried out using an automated system (BD, Phoenix, AZ, USA) based on the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: This study examined 321 *E. coli* and 104 *K. pneumoniae* strains isolated from nosocomial blood-stream infections. ESBL was found in 38.3% of *E. coli* strains and in 26.9% of *K. pneumoniae* strains isolated from blood cultures. No resistance was found in any strains to carbapenems. Amikacin was considered to be the second-least resistant antibiotic for these strains. One hundred and thirty-four of the 425 nosocomial strains were isolated from intensive care units and 291 from other services. Fifty-six percent of strains isolated from intensive care units were found to be *E. coli* and 44% as *K. pneumoniae*. ESBL was found in 57.3% of *E. coli* and 30.5% of *K. pneumoniae* strains isolated from intensive care units, and this ratio was found to be 32.5% and 22.2%, respectively, for other units.

Conclusion: Increasing rates of resistance are being reported worldwide in studies carried out with *E. coli* and *K. pneumoniae* strains raising future concerns. Thus, resistance data should be constantly updated. We conclude that the local data gathered in this study can be used in the fight against relevant bacterial nosocomial bloodstream infections and can be effective in creating successful empirical treatment models and preventing the spread of such microorganisms.

Key Words: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Nosocomial infection, Antibiotic resistance, Extended-spectrum beta-lactamase

GİRİŞ

Hastanede gelişen bakteremiler, tüm dünyada hastanede yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalarda gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Nozokomiyal bakteremilerin sıklığı ve bu infeksiyonlara neden olan bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları artış göstermektedir^[1].

Gram-negatif basiller kan akımı infeksiyonlarıyla ilişkili olarak önemli oranda ölümle sonuçlanan infeksiyonlara neden olabilir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* birçok sistem infeksiyonlarında en sık karşılaşılan gram-negatif patojenler arasında yer alır^[2,3].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında beta-laktam ajanlara karşı birden fazla direnç mekanizmasının gelişebildiği ve bu bakterilere bağlı gelişen infeksiyonların tedavilerinde çeşitli güçlükler yaşanabileceği bildirilmiştir. Burada sorumlu tutulan direnç mekanizmaları arasında en önem-

lisi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleridir^[4]. GSBL'ler klinik olarak önemli enzimlerdir, değişik antibiyotik direnç genlerini içeren plazmidler aracılığıyla taşındıkları için çoklu ilaç direncine neden olurlar ve suşlar arasında kolayca yayılabilirler^[5]. GSBL pozitifliği ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve dünya genelinde artış göstermektedir. GSBL enzimi, penisilin, sefalosporin ve monobaktamlardan aztreonam gibi birçok beta-laktam antibiyotigi parçalayan enzimlerdir. Bu enzimi salgılayan bakterilerin neden olduğu infeksiyonların mortalite ve morbiditelerinin daha fazla olması ve tedavilerinin sorun teşkil etmesi nedeniyle dünyanın hemen her yerinde bu konu büyük önem taşımaktadır^[4,6].

Yoğun bakım ünitesinde yatış, hastanede gelişen infeksiyon, geniş spektrumlu ve uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, santral venöz kateter varlığı ve bağırsak kolonizasyonu gibi etkenler GSBL üreten bakteri infeksiyonları için risk faktörleri olarak bildirilmekte-

dir.^[7] Her ne sebeple olursa olsun gram-negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere karşı giderek artan direnç antibiyotiklerin ampirik kullanımını sınırlamaktadır. Her merkezde GSBL oluşturan bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere direnç oranları değişiklik gösterebileceğinden, ülkemizde tedaviye yön verebilecek sürveys araştırmalarına gereksinim duyulmaktadır.^[8]

Tüm enfeksiyonlarda uygun antibiyotiklerin kullanılması oldukça önemlidir. Seçilecek antibiyotikler duyarlılık çalışmalarına göre belirlenmelidir. Ampirik tedavi verilmesi gereken durumlarda ise özellikle varsa o bölgede yapılmış direnç dağılımı çalışmalarının dikkate alınmasının tedaviye önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2009-2012 yılları arasında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının tespit edilerek bu konudaki literatüre ve başarılı ampirik tedavi modelleri oluşturulmasına katkı sunulması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda 2009-2012 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları incelenmiştir. Hastaların kan örneklerinden izole edilen 321'i *E. coli*, 104'ü *K. pneumoniae* olmak üzere toplam 425 suş çalışmaya dahil edilmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürleri otomatize sistemle (BACTEC 9120, BD Diagnostic Instrument Systems, USA) çalışılmış, 10 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere kontrol pasajı yapılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Columbia agar %5 sheep-blood (Salubris) ve Eosin Methylen Blue (EMB) agar (Salubris) besiyerlerine ekilerek 35.5-37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Columbia ve EMB agar besiyerlerinde üreyen koloniler, üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde ve "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda Phoenix NMIC ID/82 panellerine (Mc Farland 0.5) alınarak, BD Phoenix 100 (BD Diagnostic Instrument Systems, USA) sistemiyle tanımlama yapılmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.^[9]

Suşların antimikrobiyallere (ampisilin, sefotaksim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, mero-

penem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin) direnç durumları ve GSBL varlığı laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan ilk izole edilen suş çalışmaya alınırken aynı hastaya ait mükerrer izolatlar çalışma dışı tutulmuştur.

Sonuçlar SPSS 14.0 programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Direnç oranlarındaki farklılıklar ki-kare testiyle değerlendirilmiş, $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında kullanılan bakteriyoloji sistemleri periyodik aralıklarla internal kalite kontrol suşlarıyla (ATCC 25922 *E. coli*, ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 700603 *K. pneumoniae*, ATCC 25923 *Staphylococcus aureus*, ATCC 29212 *Enterococcus faecalis*) kontrol edilmesinin yanı sıra, 2002-2008 yılları arasında UK NEQAS, 2008 yılından bu yana ise "College of American Pathologist (CAP)" eksternal kalite kontrol merkezleri tarafından denetlenmektedir.

BULGULAR

Çalışmamız süresi içerisindeki dört yıl boyunca nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen 321 *E. coli* ve 104 *K. pneumoniae* suşu incelenmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının 123 (%38.3)'ünde, *K. pneumoniae* suşlarının ise 28 (%26.9)'inde GSBL varlığı tespit edilmiştir.

GSBL üreten ve üretmeyen suşların kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları incelendiğinde imipenem ve meropenem karşı suşların hiçbirisinde direnç saptanmamıştır. Amikasin bu suşlara karşı ikinci sırada en az direnç gelişen antibiyotik olarak tespit edilmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen tüm suşların kullanılan antibiyotiklere direnç durumları Tablo 1'de verilmiştir.

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen toplam 425 *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşunun 134'ü yoğun bakım ünitelerinden, 291'i ise diğer servislerden izole edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşların %56'sı *E. coli*, %44'ü ise *K. pneumoniae* olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 43 (%57.3) *E. coli* ve 18 (%30.5) *K. pneumoniae* suşunda GSBL varlığı tespit edilirken, bu oran diğer servisler için sırasıyla 80 (%32.5) ve 10 (%22.2) olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *E. coli* suşlarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek GSBL oranları mevcut iken

Tablo 1. GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antimikrobiyal direnç

Antibiyotikler	Dirençli suş sayısı (%)					
	<i>E. coli</i> (n= 321)			<i>K. pneumoniae</i> (n= 104)		
	GSBL pozitif (n= 123)	GSBL negatif (n= 198)	p	GSBL pozitif (n= 28)	GSBL negatif (n= 76)	p
Ampisilin	123 (100)	111 (56.1)	-	(*)	(*)	-
Sefotaksim	123 (100)	1 (0.5)	-	28 (100)	1 (1.3)	-
Seftazidim	123 (100)	0	-	28 (100)	0	-
Piperasilin-tazobaktam	64 (52.0)	14 (7.1)	0.001	18 (64.3)	18 (23.7)	0.001
İmipenem	0	0	-	0	0	-
Meropenem	0	0	-	0	0	-
Amikasin	4 (3.3)	2 (1.0)	0.208	5 (17.9)	0	-
Gentamisin	52 (42.3)	20 (10.1)	0.001	7 (25.0)	1 (1.3)	0.001
Siprofloksasin	91 (74.0)	51 (25.8)	0.001	6 (21.4)	1 (1.3)	0.001
Levofloksasin	91 (74.0)	50 (25.3)	0.001	3 (10.7)	1 (1.3)	0.059

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.
(*) Doğal dirençli türdür.

(p= 0.001), *K. pneumoniae* suşlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0.345). İzole edildikleri servislere göre *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç durumları Tablo 2'de verilmiştir.

Çalışmamız süresi boyunca dört yıl içerisinde yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarının yükselmekte olduğu görülmüştür. *E. coli* için 2009 yılında %44.4 olan GSBL oranı, 2012 yılında %54.5 olarak tespit edilmiştir. Yine *K. pneumoniae*'da GSBL oranı aynı yıllar için %18.8 ve %33.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamız süresi içerisindeki dört yıl boyunca saptanan GSBL oranları ise 2009 yılından, 2012 yılına kadar *E. coli* için sırasıyla %33.6, %32.1, %45.1 ve %42.4 olarak gerçekleşmiştir. *K. pneumoniae* için ise bu oranlar yıllara göre %16.8, %24.3, %34.1 ve %32.4 olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde toplumda ve hastanede gelişen bakteremilerdeki antibiyotik direncindeki artış tedavide önemli bir sorun oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle GSBL üreten suşların yüksek oranlara ulaşması, karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklerin kullanımını büyük oranda sınırlamış olup, karbapenemler ve beta-laktam dışı antibiyotiklerin tedavideki önemini artırmıştır^[10]. Tedavisi pahalı ve güç infeksiyonlara

neden olan, GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae* ve diğer gram-negatif enterik bakterilerin GSBL üretim oranları, her merkez tarafından izlenmeli, tedavide tercih edilen geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler dikkatlice kullanılmalıdır^[11].

Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının dört yıllık ortalama sonuçları incelendiğinde *E. coli* suşlarında %38.3, *K. pneumoniae* suşlarında ise %26.9 oranında GSBL varlığı tespit edilmiştir. Dünyanın farklı bölgelerinde çalışmanın niteliğine ve bölgesel özelliklerine göre ortalama %17-40, yurdumuzda yapılan çalışmalarda yine *E. coli* için %15-32, *K. pneumoniae* için %17-38 arasında GSBL oranları bildirilmiştir^[8,12-20]. Çalışmamızda *E. coli* suşlarında, *K. pneumoniae* suşlarına göre daha yüksek oranda GSBL varlığı tespit edilmiştir. GSBL pozitiflikleri ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmektedir^[4]. Yapılan bazı çalışmalarda *E. coli* için, *K. pneumoniae* suşlarından daha yüksek oranlarda GSBL pozitiflikleri bildirilmişken, her iki bakteri için benzer GSBL oranlarının verildiği ve *K. pneumoniae* için daha yüksek GSBL oranlarının verildiği çalışmalar da bulunmaktadır^[8,17,19-25]. Görüldüğü gibi farklı merkezlerden farklı GSBL pozitiflikleri bildirilmektedir. Bu nedenle GSBL pozitiflikleri ile ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ve lokal antibiyotik tedavilerinin belirlenmesi yönünden, sağlık merkezleri bilgileri-

Tablo 2. Yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antimikrobiyal direnç

Antibiyotikler	Dirençli suş sayısı (%)					
	<i>E. coli</i> (n= 321)			<i>K. pneumoniae</i> (n= 104)		
	Yoğun bakım (n= 75)	Diğer servisler (n= 246)	p	Yoğun bakım (n= 59)	Diğer servisler (n= 45)	p
Ampisilin	64 (85.3)	170 (69.1)	0.006	(*)	(*)	-
Sefotaksim	43 (57.3)	81 (32.9)	0.001	18 (30.5)	10 (22.2)	0.345
Seftazidim	43 (57.3)	80 (32.5)	0.001	17 (28.8)	10 (22.2)	0.447
Piperasilin-tazobaktam	28 (37.3)	50 (20.3)	0.003	23 (39.0)	13 (28.9)	0.284
İmipenem	0	0	-	0	0	-
Meropenem	0	0	-	0	0	-
Amikasin	2 (2.7)	4 (1.6)	0.627	4 (6.8)	1 (2.2)	0.386
Gentamisin	24 (32.0)	48 (19.5)	0.023	5 (8.5)	3 (6.7)	0.732
Siprofloksasin	38 (50.7)	104 (42.3)	0.200	4 (6.8)	3 (6.7)	0.998
Levofloksasin	38 (50.7)	103 (41.9)	0.179	2 (3.4)	2 (4.4)	0.995

(*) Doğal dirençli türdür.

ni sürekli güncellemeli ve günümüzde sağlık merkezleri arasındaki hasta transferinin yoğunlaşması ve hastaların tedavisinde kullanılacak ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesi açısından bu bilgileri paylaşmalıdır.

Dünyada, GSBL üreten özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genel olarak bir artış söz konusudur^[26]. Çalışmamızda 2009-2012 yıllarını kapsayan dört yıllık süreç incelendiğinde merkezimizdeki GSBL oranlarının da gerek *E. coli*, gerekse *K. pneumoniae* izolatları için artış gösterdiğini tespit ettik. Bu durumun enfeksiyon kontrol programlarının ve antimikrobiyal ajan kullanım politikalarının uygulanmasındaki aksaklıklardan kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. GSBL'ler çok sayıda geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiğe direnç gelişmesine neden olmaktadır^[27]. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde de literatürle uyumlu olarak GSBL üreten suşlarda antibiyotiklere önemli oranda direnç artışı görülmüştür (Tablo 1). Bu durum, GSBL üreten suşların oranlarının arttığı düşünüldüğünde, ilerisi için endişe verici görünmektedir. Bu konuyla ilgili olarak enfeksiyon kontrol programlarının ve doğru antimikrobiyal ajan kullanım politikalarının ciddiyle uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Beta-laktam antibiyotikler içerisinde yer alan karbapenemlerden, meropenem ve imipenem nozoko-

miyal enfeksiyonların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır^[28]. Çalışmamızda kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında imipenem ve meropeneme karşı direnç saptanmamıştır (Tablo 1). Yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza paralel olarak karbapenemlere karşı çok düşük düzeyde direnç bildirilmiş veya direnç saptanmamıştır^[8,13,14,17,18,20,29-31]. Eldeki veriler ışığında karbapenemlerin bu enfeksiyonların tedavisinde halen en etkin antibiyotik grubu olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda karbapenemlerden sonra en duyarlı antibiyotiğin amikasin olduğu görülmüştür. En yüksek direnç ise ampisiline karşı bulunmuştur. Yürdümüzde yapılan yeni bir çalışmada Uzun ve arkadaşları bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara oldukça benzer sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir^[17]. Yine Ardıç ve arkadaşları çalışmalarında ampisiline %81, amikasin %6 direnç tespit ederek çalışmamıza benzer sonuçlar bildirmişlerdir^[18]. Karbapenemler ve aminoglikozidlerin etkin olduklarının görülmesine karşın bu antibiyotiklere direnç gelişiminin önlenmesi ya da en azından yavaşlatılabilmesi için mümkün olduğu kadar antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, bunun mümkün olmadığı durumlarda özellikle yerel epidemiyolojik veriler ışığında etkin tedavi programlarının düzenlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Yoğun bakım üniteleri, solunum ve dolaşım yetmezliği gibi kritik durumlarda hastalara yaşamsal fonksiyon desteğinin verildiği birimlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon gelişme oranları diğer kliniklere göre 5-10 kez daha yüksektir. Yaygın antibiyotik kullanımının en önemli sonucu ise dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane infeksiyonlarıdır^[32]. Çalışmamızda servislerden izole edilen *E. coli*'lerde GSBL oranı %32.5 iken, bu oran yoğun bakım ünitelerinde %57.3 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae*'de ise bu oran servislerde %22.2, yoğun bakım ünitelerinde %30.5 olarak bulunmuştur. Sonuçta literatürle uyumlu olarak yoğun bakım ünitelerinde, diğer servislere oranla kullanılan antibiyotiklere karşı daha yüksek direnç oranları tespit edilmiştir (Tablo 2). Yurt dışında farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda *E. coli* ve *K. pneumoniae*'nin yoğun bakım ünitelerinde en sık izole edilen bakterilerden olduğu bildirilmiştir.^[33-35] Bu çalışmalarda araştırmacılar birbirinden az çok farklı, ancak genel anlamda bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek direnç oranları bildirmişlerdir. Yurdu-muzda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çelebi ve arkadaşları çocuklarda yaptıkları çalışmada yoğun bakım hastalarında, diğer kliniklere göre daha yüksek GSBL oranları tespit ettiklerini bildirmişlerdir.^[36] Yine Akyar ve arkadaşları ile Aydemir ve arkadaşları da benzer şekilde diğer servislere göre yoğun bakım ünitelerinden daha yüksek oranlar bildirmişlerdir.^[19,37] Bu nedenle direnç gelişimlerinin önlenmesi veya yavaşlatılabilmesi için özellikle yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon kontrol programlarının ve uygulanan tedavi protokollerinin titizlikle üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz.

E. coli ve *K. pneumoniae* suşlarıyla yapılan direnç çalışmalarında tüm dünyada farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmektedir. Ancak ortak nokta direnç oranlarının genel olarak her yerde yükseliş gösterdiğidir. Bu durum tedavi yönünden ileriye dönük endişeleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimiyle ilgili bilgiler sürekli güncellenmelidir. Çalışmamız sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin, ilgili bakterilere bağlı nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarıyla mücadelede kullanılarak başarılı ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasında ve bu mikroorganizmaların yayılımının önlenmesinde katkı sunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:852-8.
2. Latta PD, Salimnia H, Painter T, Wu F, Procop GW, Wilson DA, et al. Identification of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* in blood cultures: a multicenter performance evaluation of a three-color peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2011;49:2259-61.
3. Winn W Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. (eds). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Chapters 5-6. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.*
4. Öncül O. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonları ve tedavisi. *Klimik Derg* 2007;20(Özel sayı 1):215-22.
5. Gupta V. An update on newer beta-lactamases. *Indian J Med Res* 2007;126:417-27.
6. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
7. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol* 2012;50:312-7.
8. Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan ÇB, Çakıcı Ö ve ark. Türkiye'de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli Hitit sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:537-44.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21st Informational Supplement M100-S21. Wayne, PA: CLSI, 2011.
10. Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 4):201-6.
11. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *DEÜ Tıp Fak Derg* 2011;25:169-73.
12. Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, et al. Community spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. *J Med Microbiol* 2013;62(Pt 7):1038-47.
13. Datta S, Wattal C, Goel N, Oberoi JK, Raveendran R, Prasad KJ. A ten year analysis of multi-drug resistant blood stream infections caused by *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital. *Indian J Med Res* 2012;135:907-12.
14. Alipourfard I, Nili NY. Antibigram of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from hospital samples. *Bangladesh J Med Microbiol* 2010;4:32-6.

15. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:568-74.
16. Diaz MA, Hernandez JR, Martinez LM, Bano JR, Pascual A, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multi center study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:503-10.
17. Uzun BK, Güngör S, İlgün MŞ, Özdemir R, Baran N, Ergin ÖY. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve *in vitro* antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM* 2012;26:181-6.
18. Ardic N, Karakaş A. Yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu: beş yıllık veriler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:189-93.
19. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sar NS, Gültekin M, Ercis S, ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM* 2010;24:34-41.
20. Gür D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Oğünç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21:383-9.
21. Zarakolu P, Metan G, Hasçelik G, Akova M. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz prevalansı. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:579-84.
22. Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM* 2008;22:188-92.
23. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *ANKEM* 2008;22:175-82.
24. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere *in-vitro* duyarlılıkları *ANKEM* 2010;24:86-91.
25. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009;73:345-54.
26. Balkçı E, Keskin C. Çeşitli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimlerinin sıklığının moleküler yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:79-85.
27. Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005;41:273-5.
28. Shah PM. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):175-80.
29. Taneja J, Mishra B, Thakur A, Dogra V, Loomba P. Nosocomial blood-stream infections from extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from GB Pant Hospital, New Delhi. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:517-20.
30. Çetin ES, Demirci M, Kaya S, Arıdoğan BC, Adiloğlu AK, Göksu Y ve ark. Kan örneklerinden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36:20-4.
31. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere *in-vitro* duyarlılıkları. *ANKEM* 2010;24:86-91.
32. Mızrakçı SO, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR ve ark. Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kolonizasyonu için risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:223-9.
33. Wen MY, Zeng HK, Huang WP, Fang M. Distribution and antibiotic resistance of bacteria causing bloodstream infections in patients in intensive care unit. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013;25:215-8.
34. Cortes JA, Leal AL, Montanez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L, et al. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profile. *Braz J Infect Dis* 2013;17:346-52.
35. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnowski B, Vashisht R, Taylor F, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1430-7.
36. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları: beş yıllık çalışma. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:5-10.
37. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. *Klimik Derg* 2006;19:63-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Cem ÇELİK

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
58140 Sivas-Türkiye

E-posta: cemcelik58@gmail.com

